

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

« 25 » 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гафурова Нупайсат Магомедовна, 1990 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2012 году по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01. Фундаментальная медицина. Отчислена из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2152/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации Гафурова Нупайсат Магомедовна работала в должности врача анестезиолога–реаниматолога в федеральном государственном бюджетном учреждении «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации с 2017 по 2022 год. В настоящее время не работает.

Научный руководитель:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Гафуровой Нупайсат Магомедовны на тему «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится

решение проблем, имеющих существенное значение для медицинской науки: оптимизация дозирования торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основании генотипирования и анализа клинико-лабораторно-инструментальных данных. Полученные результаты согласуются с зарубежными и отечественными научными работами. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена высокой распространённостью ХСН и необходимостью персонализации петлевой диуретической терапии торасемидом, учитывая индивидуальные генетические особенности, что позволит повысить эффективность и безопасность лечения.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Гафуровой Нупайсат Магомедовны, получены самостоятельно на базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Автор лично составил план обследования пациентов, проводил сбор анамнеза, физикальное обследование, анализировал фармакотерапию, результаты лабораторных (генотипирование, биохимический анализ крови) и инструментальных обследований (эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки), медицинскую документацию пациентов. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных результатов. Полученные результаты исследования, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично и были представлены в научных публикациях и внедрены автором в учебный и лечебный процессы.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате анализа данных 68 пациентов, принявших участие в исследовании. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Достоверность результатов исследования основана на использовании современных научных (полимеразная цепная реакция для определения полиморфизма генов изофермента *CYP2C9* и белка-переносчика *OATP1B1*) и клиничко-лабораторно-инструментальных методов исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проведена проверка первичной документации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На российской популяции пациентов с ХСН проведено фармакогенетическое исследование для оценки влияния генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* на эффективность и безопасность диуретической терапии торасемидом. У пациентов, которым потребовалась коррекция диуретической терапии в виде увеличения дозы торасемида или его замены на фуросемид выявлена тенденция к преобладанию генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1*. Установлены прогностические значения СДЛА, NT-proBNP, сывороточного креатинина и ИМТ для прогнозирования дозы торасемида у пациентов с ХСН.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Статистически значимая связь между эффективной дозой торасемида и генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* у пациентов с ХСН не обнаружена. Генетические полиморфизмы генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* не оказали значимого влияния на уровень мочевой кислоты и электролитов. Статистически значимые различия в уровне мочевой кислоты были выявлены у пациентов, получающих различные дозы торасемида: при дозе 10 мг уровень мочевой кислоты, был статистически выше, чем при 2,5 мг и 5 мг. При недостаточной эффективности терапии торасемидом у пациентов с ХСН установлены статистически значимо более высокие показатели СДЛА, NT-proBNP

и креатинина; у пациентов, получавших торасемид в дозе 2,5 мг, - более высокий показатель ИМТ. Полученные данные могут быть использованы для персонализации диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН и прогнозирования оптимальной дозы торасемида.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в проведённой оценке влияния генетических особенностей пациентов с ХСН на эффективность и безопасность терапии торасемидом. Полученные в исследовании данные дополняют имеющуюся информацию о влиянии полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521 T>C* на фармакокинетические параметры торасемида.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при проведении программ ПП и ПК врачей по специальностям: 3.1.18 - внутренние болезни, 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология и 3.1.20 - кардиология, акт о внедрении результатов исследования в учебный процесс № 595 от 24.02.2025.

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», акт о внедрении результатов исследования в лечебный процесс Б/№ от 23.05.2025 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы».

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Рассмотрение диссертационного исследования проводилось на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 05- 18 от 16.05.2018.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в соответствии с пунктом 6 «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека»; пунктом 9 «Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии»; пунктом 10 «Проведение фармакогенетических исследований»; пунктом 20 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иные публикации по результатам исследования.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Ших, Е. В. Анализ медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учетом лекарственных взаимодействий на уровне CYP2C9 R450 в фокусе влияния на диуретическую терапию торасемидом / Е. В. Ших, Н. М. Гафурова // Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – № 2. – С. 20–25;

2) Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов CYP2C9 и SLCO1B1 с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической

сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Р. Е. Казаков, С. С. Мурашко, Е. В. Ших // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – № 1. – С. 50–53;

3) Гафурова, Н. М. Изучение влияния генетических полиморфизмов и клинических факторов на дозирование торасемида у пациентов с сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Р. Е. Казаков, Е. В. Ших // Фарматека. – 2024. – № 9. – С. 34–39.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Гафурова, Н. М. Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Е. В. Ших, О. Д. Остроумова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – № 4. – С. 595–600;

2) Гафурова, Н. М. Фармакогенетика как инструмент персонализации диуретической терапии: фокус на торасемид / Н. М. Гафурова, Е. В. Ших, О. Д. Остроумова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 1. – С. 119–123.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 9-12 апреля 2018 г. (Россия, г. Москва). Доклад: «Клинико-фармакологические или фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН»;

2) II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli posere!», 21-24 мая 2024 г. (Россия, г. Москва). Доклад: «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»;

3) XXI Научно-практическая межрегиональная конференция «Биомедицина и биомоделирование», 21-22 мая 2025 г. (Россия, г. Москва). Доклад: «Роль клинико-фармакогенетических факторов в оптимизации терапии торасемидом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью».

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Гафуровой Нупайсат Магомедовны «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 38 человек.

Результаты голосования: «за» – 38 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 7 от 08.04.2025.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор и доцент кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней

Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) _____ В.Н. Дроздов

